



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Patentschrift
⑩ DE 199 06 977 C 1

⑤ Int. Cl.⁷:
A 61 L 15/44

⑳ Aktenzeichen: 199 06 977.8-45
㉔ Anmeldetag: 19. 2. 1999
㉕ Offenlegungstag: -
㉖ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 15. 6. 2000

DE 199 06 977 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

㉓ Patentinhaber:

LTS LOHMANN Therapie-Systeme AG, 56269
Dierdorf, DE

㉗ Erfinder:

Deurer, Lothar, 56077 Koblenz, DE; Hille, Thomas,
Dr., 56567 Neuwied, DE

㉙ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

NICHTS ERMITTELT

㉚ Desoxypeganin-TTS und seine Verwendung

㉛ Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS), das als aktiven Bestandteil Desoxypeganin (1,2,3,9-Tetrahydropyrrolo[2,1-b]chinazolin) enthält, wobei das TTS eine für Desoxypeganin undurchlässige Rückschicht und eine haftklebende Reservoirschicht enthält. Diese Reservoirschicht enthält 10-80 Gew.-% Polymermaterial, 0,1-30 Gew.-% Desoxypeganin und/oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze und gegebenenfalls einen Weichmacher in Anteilen von 0,1-30 Gew.-%.

DE 199 06 977 C 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS), das als aktiven Bestandteil Desoxypeganin (1,2,3,9-Tetrahydropyrrolo[2,1-b]chinazolin) enthält.

- 5 Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften gehört Desoxypeganin zur Gruppe der reversibel wirkenden Cholinesterasemmstoffe. Es steht in seinen Wirkungen dem Physostigmin, dem Neostigmin und dem Galanthamin nahe, besitzt jedoch auch spezifische Eigenschaften.

Desoxypeganin hemmt nicht nur die Acetylcholinesterase, sondern auch die Monoaminoxidase.

- 10 Dieser Vorteil wiegt seine dosisbezogenen etwas geringere Cholinesterasemmwirkung auf. Hauptanwendungsgebiete des Desoxypeganins sind die Behandlung und Prophylaxe von Vergiftungen durch organische Thiophosphorsäureester.

- Die Therapie der Alzheimer'schen Krankheit erfordert langwirksame und den besonderen Umständen dieser Krankheit Rechnung tragende Arzneiformen. Schwierige Therapieschemata oder Dauerinfusionen kommen aus naheliegenden Gründen nicht in Frage. Unter einer solchen Therapie im Sinne der vorliegenden Erfindung ist eine medikamentöse Behandlung von Demenzerkrankungen (insbesondere Alzheimer'sche Demenz) zu verstehen, die zur Beeinflussung der geistigen Leistungsfähigkeit und/oder zur Behandlung von Begleitsymptomen angewandt wird.

Vielmehr ist ein TTS die Arzneiform der Wahl; dennoch ist es bis heute nicht gelungen, Desoxypeganin transdermal in der erforderlichen Menge zur Resorption zu bringen.

- 20 Aufgabe der Erfindung ist daher die Bereitstellung von Desoxypeganin und 1 oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze in Form eines transdermalen therapeutischen Systems, das Desoxypeganin und/oder dessen pharmazeutisch verträgliches Salz über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden kontrolliert abgibt und gewährleistet, dass das Desoxypeganin sich während der Lagerung des vorgefertigten transdermalen therapeutischen Systems nicht merklich zersetzt und sicherstellt, dass das Desoxypeganin im geforderten Ausmass in vivo durch menschliche Haut penetriert.

- 25 Diese Aufgabe wird mit der Erfindung in überraschender Weise gelöst durch ein transdermales therapeutisches System, welches eine für Desoxypeganin oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze undurchlässige Rückschicht und eine haftklebende Reservoirschicht enthält. Diese Reservoirschicht enthält 10-80 Gew.-% Polymermaterial, 0,1-30 Gew.-% Desoxypeganin und/oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze und gegebenenfalls einen Weichmacher in Anteilen von 0,1-30 Gew.-%.

- 30 Merkmale weiterer vorteilhafter Ausgestaltungsformen eines erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems sind im weiteren beschrieben.

Diese Lösung ist umso erstaunlicher, als Desoxypeganin strukturell den Tricyclen zuzuordnen ist. Tricyclen sind eine Substanzklasse, die als die menschliche Haut nur in unzureichendem Masse zu durchdringen vermögend gilt.

Ohne den Rahmen der Erfindung einzuschränken, sollen unter pharmazeutisch verträglichen Salzen des Desoxypeganins vorzugsweise dessen Hydrobromid und Hydrochlorid verstanden werden.

- 35 Die wirkstoffundurchlässige Rücksicht kann aus flexiblem oder nicht flexiblem Material bestehen. Substanzen, die zu ihrer Herstellung verwendet werden können, sind Polymerfolien oder Metallfolien, wie Aluminiumfolie, die allein oder mit einem polymeren Substrat beschichtet, angewandt werden.

- 40 Es können auch textile Flächengebilde verwendet werden, wenn die Bestandteile des Reservoirs aufgrund ihrer physikalischen Beschaffenheit durch sie nicht hindurchtreten können. Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist die Rückschicht ein Verbundstoff aus einer mit Aluminium bedampften Folie.

- Die Reservoirschicht besteht aus einer Polymermatrix und dem Wirkstoff, wobei die Polymermatrix den Zusammenhalt des Systems gewährleistet. Sie besteht aus einem Grundpolymer und gegebenenfalls den üblichen Zusätzen. Die Auswahl des Grundpolymers richtet sich nach den chemischen und physikalischen Eigenschaften des Desoxypeganins. Beispielhafte Grundpolymere sind Kautschuk, kautschukähnliche, synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Polyacrylsäureester und deren Copolymere, Polyurethane und Silikone. Grundsätzlich kommen alle Polymere in Frage, die bei der Herstellung von Haftklebern eingesetzt werden können und physiologisch unbedenklich sind. Besonders bevorzugt sind solche, die aus Blockcopolymeren auf Basis von Styrol und 1,3-Dienen, Polyisobutylenen, Silikonem, Polymeren auf Acrylat- und/oder Methacrylat bestehen.

- 45 Von den Blockcopolymeren auf Basis von Styrol und 1,3-Dienen werden ganz besonders lineare Styrol-Isopren- oder Styrol-Butadien-Blockcopolymere eingesetzt.

Als Polymere auf Acrylat-Basis werden selbstvernetzende Acrylatcopolymere aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat und Acrylsäure mit bzw. nicht selbstvernetzende Acrylatcopolymere ohne Titanclateler bevorzugt.

- 50 Als Polymere, die dem Grundpolymer zugesetzt werden, kommen Polymethacrylate und Polyvinyle in Frage. Als Methacrylate werden Copolymere auf Basis von Dimethylaminoethylmethacrylaten und neutralen Methacrylsäureestern bevorzugt. Als Polyvinyle werden vorzugsweise Polyvinylpyrrolidone und Polyvinylalkohole eingesetzt.

Als besonders vorteilhaft haben sich Cellulosederivate als Bestandteile des Polymermaterials erwiesen.

- Die Wahl des Weichmachers richtet sich nach dem Polymer. Besonders geeignet sind höhere Alkohole wie Dodecanol, Undecanol, Octanol, Oleylalkohol und 2-Octyldodecanol, Ester von Carbonsäuren (z. B. Isopropylmyristat), wobei die Alkoholkomponente auch ein polyethoxylierter Alkohol sein kann, Diester von Dicarbonsäuren, z. B. Di-n-butyladipat sowie Triglyceride, insbesondere mittelkettige Triglyceride der Capryl/Caprinsäuren des Kokosöls. Weitere Beispiele für einen geeigneten Weichmacher sind mehrwertige Alkohole, z. B. Glycerin und Propandiol-(1, 2) u. a., die auch durch Polyethylenglykole verethert sein können.

- 60 Als Penetrationsförderer, die in einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems eingesetzt werden können, kommen alle Carbonsäuren in Frage, die physiologisch unbedenklich sind. Besonders geeignet sind Octansäure, Lävulinsäure, Laurinsäure, Undecensäure, Ölsäure sowie Stearinsäure und ihre Isomeren.

Die Art der in weiteren Ausführungsformen verwendeten üblichen Zusätze hängt vom eingesetzten Polymer ab: Nach ihrer Funktion lassen sie sich einteilen in beispielsweise Klebrigmacher, Stabilisatoren, Trägerstoffe und Füllstoffe. Die

hierfür in Frage kommenden physiologisch unbedenklichen Substanzen sind dem Fachmann bekannt.

Die Reservoirschicht besitzt eine solche Eigenklebrigkeit, dass ein während der Anwendungsdauer des erfindungsgemäßen TTS bestehender inniger Kontakt zur Haut des Patienten sichergestellt ist.

Eine ablösbare Schutzschicht, die mit der Reservoirschicht in Berührung steht und vor der Anwendung entfernt wird, besteht beispielsweise aus denselben Materialien, wie sie zur Herstellung der Rückschicht benutzt werden, vorausgesetzt, dass sie ablösbar gemacht werden, wie z. B. durch eine Siliconbehandlung. Andere ablösbare Schutzschichten sind z. B. Polytetrafluorethylen, behandeltes Papier, Cellophan, Polyvinylchlorid u. ä. Wird das erfindungsgemäße Laminat vor Aufbringen der Schutzschicht in therapiegerechte Formate (Pflaster) aufgeteilt, so können die dann aufzubringenden Schutzschichtformate ein überstehendes Ende aufweisen, mit dessen Hilfe sie leichter von dem Pflaster abgezogen werden können.

In weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsformen kann die Reservoirschicht auch durch eine die Freisetzung des Desoxypeganin und/ oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze kontrollierenden Membran, z. B. einer mikroporösen oder einer semipermeablen Membran, abgedeckt sein. Sofern diese Membran nicht haftklebend ist, kann eine weitere Haftkleberschicht den Hautkontakt sicherstellen.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System wird hergestellt, indem der Wirkstoff zusammen mit den Bestandteilen der haftklebenden Reservoirschicht gegebenenfalls in Lösung homogen vermischt und auf die wirkstoffdurchlässige Rückschicht aufgestrichen wird, worauf gegebenenfalls das oder die Lösungsmittel entfernt wird/werden. Anschliessend wird die Klebeschicht mit einer entsprechenden Schutzschicht versehen, ggf. nachdem zuvor eine die Freisetzungsgeschwindigkeit kontrollierende Membran darüberkaschiert worden ist.

Auch der umgekehrte Weg, dass die Kleberlösung auf die Schutzschicht aufgestrichen wird, ist grundsätzlich möglich. Man entfernt auch in diesem Fall die Lösungsmittel und deckt dann anschliessend mit der Rückschicht ab.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erläutert:

Beispiel 1

1,0 g Laurinsäure und 0,5 g Isopropylmyristat werden unter Rühren gemischt. Anschliessend werden 1,0 g Desoxypeganin eingetragen; man rührt bis zum vollständigen Auflösen des Feststoffs (ca. 30 min. visuelle Kontrolle). Danach werden unter Rühren 1,625 g Ethylcellulose, gelöst in 6,25 g Ethylacetat zugegeben; es wird homogenisiert. Danach werden unter Rühren noch zusätzlich 4,5 g eines Weichharzes auf der Basis von Abietylsäure, hydrierter Abietylsäure, Abietylalkohole, hydrierter Abietylalkohole und deren Estern und 1,25 g eines Kohlenwasserstoffharzes auf der Basis aromatischer oder alkylaromatischer Verbindungen, gelöst in 1,25 g Benzin zugefügt. Es wird 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der Verdunstungsverlust wird ausgeglichen.

Es resultieren 17,375 g einer 56,82%igen (G/G) wirkstoffhaltigen Kleberlösung, die mit einem 350 µm Rakel auf eine aluminisierte und silikonisierte Polyethylenfolie gestrichen wird. Nachdem die Lösungsmittel durch 30minütiges Trocknen bis 60°C entfernt wurden, deckt man den Klebefilm mit einer Polyesterfolie 15 µm ab. Mit geeigneten Schneidewerkzeugen stant man eine Fläche von 16 cm² aus und entfernt die Ränder durch Abgittern. Die Freisetzung dieses und der anderen Rezepturbeispiele sind in den Abbildungen wiedergegeben; dort sind sowohl die kontrollierte Freisetzung in eine physiologische Kochsalzlösung als auch die durch Humanhaut aufgeführt.

Beispiel 2

Das TTS dieses Beispiels wird nach dem unter Beispiel 1 angegebenen Schema angefertigt, jedoch ohne Verwendung von Laurinsäure. In der folgenden Tabelle sind die Rezepturbestandteile nach Trocknen aufgeführt.

Desoxypeganin-Rezepturen

| Eingesetztes Material | Versuch 1, Gehalt [Gew.-%] | Versuch 2, Gehalt [Gew.-%] |
|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Ethylacetat | - | - |
| Benzin | - | - |
| Isopropylmyristat | 5,06 | 5,06 |
| Kohlenwasserstoffharz | 12,66 | 13,92 |
| Weichharz | 45,57 | 50,63 |
| Desoxypeganin | 10,12 | 10,12 |
| Ethylcellulose | 16,45 | 20,25 |
| Laurinsäure | 10,12 | - |

Die in vitro-Freisetzung wurde in einem Schüttelwasserbad bei 37°C bestimmt. Das Akzeptormedium waren 100 ml

physiologische Kochsalzlösung, die nach 2,4 und 8 Stunden komplett ausgewechselt wurden. Die Konzentration wurde nach 2, 4 und 8 und 24 Stunden per HPLC bestimmt. Die Penetration an der Humanhaut wurde an Franz'schen Diffusionszellen gemessen.

5

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System (TTS) zur Verabreichung von Desoxypeganin an die Haut mit einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht und einer haftklebenden Reservoirschicht, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Reservoirschicht 10–80 Gew.-% Polymermaterial und 0,1–30 Gew.-% Desoxypeganin und/oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze enthält.
2. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich eine die Freisetzung des Wirkstoffs kontrollierende, semipermeable oder mikroporöse Membran enthalten ist.
3. TTS nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die haftklebende Reservoirschicht 0,1–30 Gew.-% eines Penetrationsförderers enthält.
4. TTS nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Penetrationsförderer eine Carbonsäure ist.
5. TTS nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die haftklebende Reservoirschicht 0,1–30 Gew.-% eines Weichmachers enthält.
6. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymermaterial aus der Gruppe der Polyacrylate und der Polymerisationsprodukte von Acrylsäure und/oder Methacrylsäure und/oder ihren Estern ausgewählt ist.
7. TTS nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymermaterial ein Polymerisationsprodukt von Estern der Acrylsäure ist, die als alkoholische Komponente geradkettige oder verzweigte Alkohole mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen enthalten.
8. TTS nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymermaterial ein Polymerisationsprodukt von Estern der Acrylsäure ist, die als alkoholische Komponente geradkettige oder verzweigte Alkohole mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen enthalten.
9. TTS nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymermaterial ein Polymerisationsprodukt von Estern der Methacrylsäure ist, die als alkoholische Komponente Aminoalkohole enthalten.
10. TTS nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymermaterial selbstvernetzende oder nicht-selbstvernetzende Acrylatcopolymere enthält.
11. TTS nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die den Wirkstoff freisetzende Fläche mit einer wiederablösbaren Schutzschicht versehen ist.
12. TTS nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymermaterial Cellulose und seine Derivate enthält.
13. Verwendung eines Desoxypeganin und/oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz von Desoxypeganin enthaltenden TTS zur Behandlung von demenzbedingter Beeinträchtigung der geistigen Leistungsfähigkeit.
14. Verwendung eines Desoxypeganin und/oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz von Desoxypeganin enthaltenden TTS zur Prophylaxe von Vergiftungen durch organische Thiophosphorsäureester.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

40

45

50

55

60

65

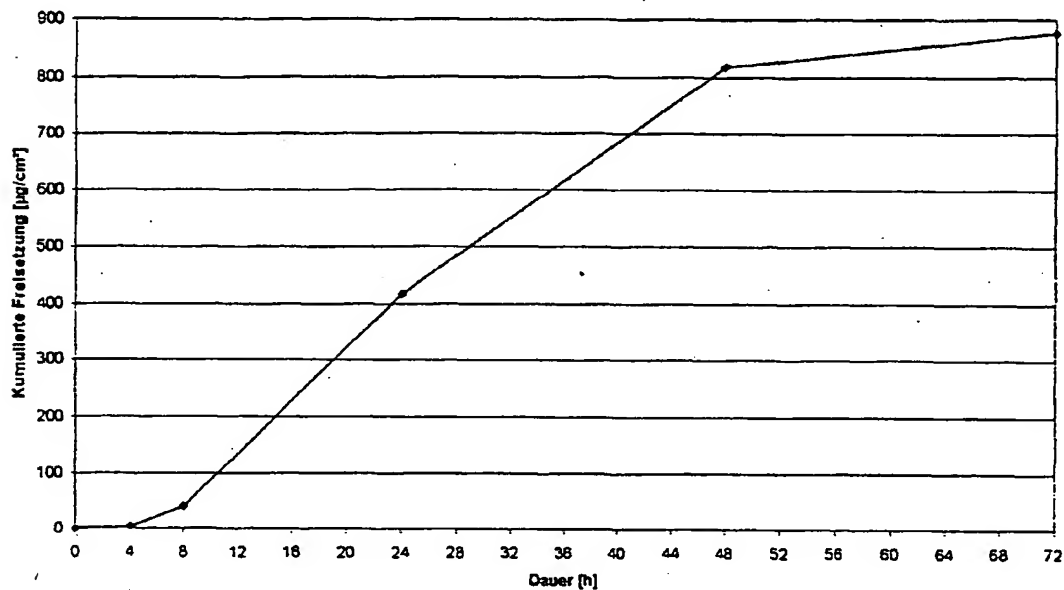
Abbildung 1:

Humanhaut-Freisetzung von Desoxypeganin

BEST AVAILABLE COPY

Rezeptur 1

Humanhaut Freisetzung von Desoxypeganin, Rezeptur 1



Rezeptur 2

Humanhaut Freisetzung von Desoxypeganin, Rezeptur 2

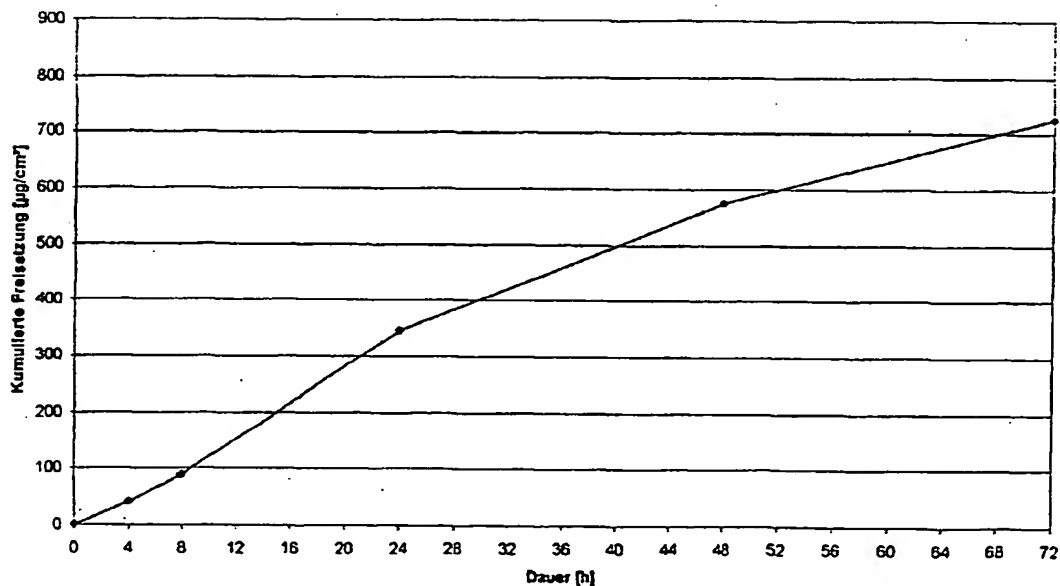
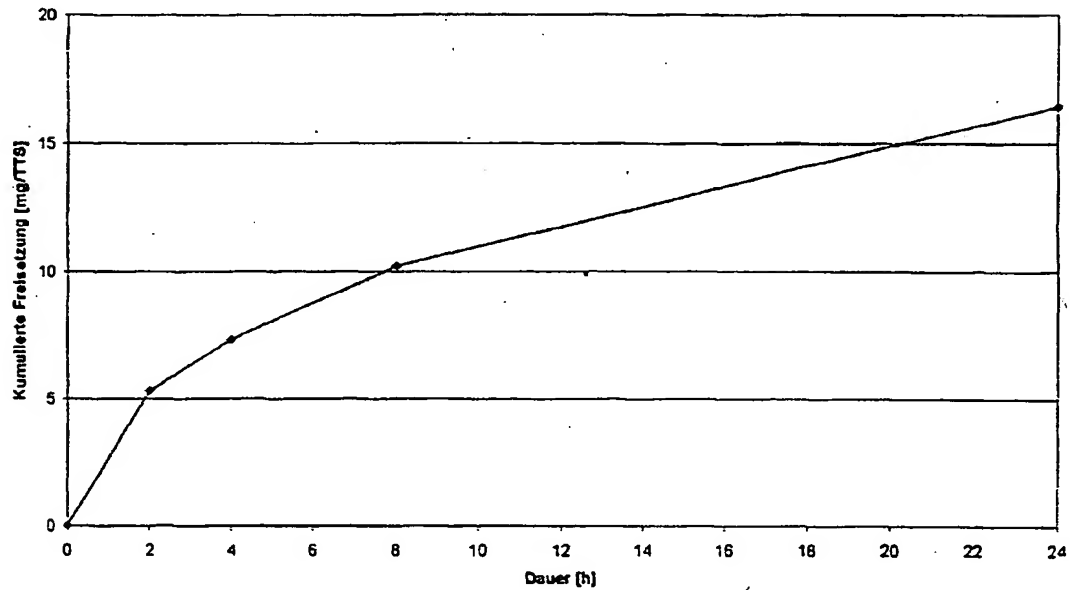


Abbildung 2:
In-vitro-Freisetzung von Desoxypeganin

BEST AVAILABLE COPY

Rezeptur 1

In-vitro Freisetzung von Desoxypeganin, Rezeptur 1



Rezeptur 2

In-vitro Freisetzung von Desoxypeganin, Rezeptur 2

